

Aus der II. Chirurgischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
(Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Heusser)

Klinische Erprobung eines neuen konzentrierten wässrigen Heparin-Präparates mit intramuskulärer Anwendung

INAUGURAL-DISSERTATION

**zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen
Fakultät der Universität Basel**

Vorgelegt von
HANS STUTZ
von Liestal und Basel

Basel 1948

DRUCK: HALLWAG BERN

Von der medizinischen Fakultät Basel am 9. März 1948
genehmigt auf Antrag von Prof. H. Heusser



*Meinen Eltern und
meiner Braut gewidmet.*

Für die Entstehung der postoperativen blanden Fernthrombose werden vielerlei Ursachen verantwortlich gemacht. Dabei sind die Behinderung der Blutströmung, die Veränderung des Endothels und der Blutzusammensetzung die drei hauptsächlichen Faktoren. Möglicherweise kommen aber heute noch unbekannte Einflüsse dazu.

Aus bisherigen Erfahrungen geht hervor, dass wohl keine der bekannten Ursachen allein zu einer Thrombose Anlass gibt, sondern ihr konkurrierendes Auftreten (*Heusser*). Darnach hat sich auch die Therapie zu richten. Aus der Reihe der vorgeschlagenen Massnahmen, die allein oder kombiniert angewendet werden, seien in bunter Reihenfolge genannt: sorgfältiges Operieren und Verbesserung der Technik, Infusionen, Ultraviolett- und Infrarotbestrahlung des Mesenteriums, Sorge für Herz und Kreislauf, Hochlagern und Röntgenbestrahlung der Beine, Einbinden der Unterschenkel, Sympatol- und Thyroxinprophylaxe, frühzeitiges Bewegen der Beine sowie das Frühaufstehen. Wenngleich diese Massnahmen keine messbaren Wirkungen aufweisen, so haben sie doch zu beachtlichen Erfolgen geführt. Gleichwohl ist aber die Thrombose mit ihrer steten Emboliegefahr eine *Crux* besonders des Chirurgen und Geburtshelfers geblieben.

Es lag daher nahe, das ganze Problem von der andern Seite, nämlich von der Gerinnungsfähigkeit des Blutes aus, anzugehen. Wenn es uns gelingt, über längere Zeit die Gerinnbarkeit zu erschweren, ohne dass dabei Blutungen oder Organschädigungen vorkommen, so treiben wir damit auch wirksame Thromboseprophylaxe und -therapie. Dabei erheben sich allerdings zwei Fragen, nämlich einerseits, ob der Begriff Thrombose mit demjenigen der Gerinnung gleichzusetzen ist und ob postoperativ eine vermehrte Gerinnungstendenz besteht andererseits.

1. *Sind Thrombose und Gerinnung grundsätzlich übereinstimmende Vorgänge?* Die Begriffe Gerinnungs- und Abscheidungsthrombus, d. h. die Betonung entweder der Ge-

rinnung oder der Plättchenagglutination für die Genese der Thrombose, sind nicht mehr scharf zu trennen. *Apitz* konnte zeigen, dass Fibrin nicht ein unlöslicher Stoff ist, der nur in fädig-netziger Form ausfallen kann, wie dies *Aschoff* für die Entstehung der Abscheidungsthrumbose annimmt, sondern es wird in jedem Fall unter dem Einfluss von Thrombin aus dem Fibrinogen eine kolloidale Vorstufe des Fibrins, das «Profibrin» gebildet. Dieses kann dann entweder durch freie Fällung in Fibrin übergehen (Gerinnung), oder es kann zu einer agglutinierenden Oberflächengerinnung (Abscheidungsthrampus) kommen. *Fonio* stellt fest, dass die Thrombozyten durch ein infolge irgendwelcher Veränderung thromboplastisch gewordenes Endothel aufgehalten werden, agglutinieren, amorph werden und dass sich dann unter dem Einfluss der dabei frei werdenden Thrombokinas eine Fibrinausscheidung an den Agglutinationshäufchen und endlich ein Fibrinnetz bildet. Dass Thrombose und Gerinnung in engstem Zusammenhang stehen, geht nach dem gleichen Autor auch daraus hervor, dass alle gerinnungshemmenden Substanzen, welche die Fibrinausscheidung hindern, auch die Agglutination und den Zerfall der Thrombozyten hemmen; auch wirken sie der thromboplastischen Einwirkung der geschädigten Endothelpartie entgegen. Auch *Lenggenhager* bezeichnet die im Thrombuskopf vorhandenen Plättchenagglutinate als partielle Gerinnung im strömenden Blut, wogegen der rote Schwanzthrombus auf die Gerinnung im stagnierenden Blut zurückzuführen ist.

Es ist also die Thrombusbildung nichts anderes als eine besondere Art der intravaskulären Gerinnung, bei der sich erst eine Umwandlung von flüssigem Plasma in den Gelzustand, dann eine Verklebung der Blutplättchen mit der Gefässwand und erst später eine sichtbare Fibrinausfällung zeigt. Die Frage, warum der Thrombus an der Gefässwand haften bleibt, ist von sekundärer Bedeutung, da die Veränderung der Blutbeschaffenheit die Hauptveranlassung zur Bildung von Thrombosen abgibt (*Heusser*).

2. Besteht postoperativ eine vermehrte Gerinnungstendenz? *Heusser* konnte nach chirurgischen Operationen und Verletzungen konstante Veränderungen der Blutbeschaffenheit nachweisen, die für die Entstehung der Thrombose be-

sonders in Frage kommen. So sind die Agglutinationsfähigkeit und die Bildung des Fibrinnetzes in erhöhtem Masse vorhanden. Nach *Lenggenhager* entsteht in der Wunde als Folge starker Zellschädigung ein als «Thrombokinin» bezeichneter Stoff, der auf dem Lymphweg resorbiert wird und im Blut in Thrombin übergeht. *Apitz* spricht die Auflösung der Thrombose der Thrombokinasen zu, die bei jeder Art Zellzerfall frei wird. Ist der Körper nicht imstande, mittels seinem Antithrombin das gebildete Thrombin zu neutralisieren, dann besteht Thrombosegefahr.

Der Zeitpunkt der eintretenden Gerinnungsänderung wird verschieden angegeben. *Lenggenhager* nimmt sie bereits wenige Stunden nach der Operation als am intensivsten vorhanden an. Nach *Starup* ist die Gerinnungszeit bereits vier Tage nach der Operation wieder normal; er sieht aber auch nachher gleichwohl Thrombosen. *Kaulla* beschreibt eine erste Gerinnungsverkürzung mit Beginn gleich nach der Narkose sowie eine zweite vom 4. bis 6. Tag an als Folge der allgemeinen Reaktion und der Gefässwandeinflüsse. Schliesslich gibt *Ollgaard* die gesteigerte Agglutinations-tendenz der Blutplättchen folgendermassen an: Beginn 2. bis 3. Tag, Maximum 5. bis 8. Tag und dann wieder Rückkehr zur Norm. Dabei wird auch auf die gesteigerte Agglutination bei febrilen Zuständen hingewiesen.

Nachdem nun festgehalten ist, dass Prophylaxe und Behandlung der Thrombose mit gerinnungshemmenden Mitteln nicht nur symptomatisch, sondern kausal ist, werfen wir einen Blick auf die zur Verfügung stehenden Mittel. Viele Substanzen, wie Ascorbinsäure, Dioxyphenylalanin, Adrenalin (*Rieben*) sowie Natrium citricum und Natriumthiosulfat usw., kommen wegen geringer intravitaler Wirksamkeit oder Toxizität nicht in Frage. Germanin, Liquoid, Novirudin u. a. sind Fibrinogenzerstörer (*Lenggenhager*) und sind nicht mehr im Gebrauch, ebenso das als Antiprotrombin wirkende Neodymazetat (*Kaulla*). Eines der ersten auch heute noch gebräuchlichen Mittel ist der Blutegel. Die durch dieses Verfahren freiwerdende Menge Hirudin genügt jedoch nicht, um eine wirksame Gerinnungshemmung zu erzielen (*Koller*). Besserer Wirksamkeit und einfacherer Anwendung wegen hat das Heparin (*Crafoord*, *Murray* u. a.) den Blutegel verdrängt. Dazu kam in neuerer

Zeit das Dicumarin, so dass heute im wesentlichen zwei gerinnungshemmende Mittel zur Verfügung stehen, deren Wirkungsweise, Vor- und Nachteile im folgenden vorerst kurz zusammengefasst werden sollen, um dann über die eigene Erprobung eines neuen Heparinpräparates zu berichten.

Das *Dicumarin* wurde in verdorbenem Süßklee durch einen Veterinär entdeckt und von *Link* als 3,3-Methylen-bis-4,4'-oxycumarin synthetisch dargestellt. Es wirkt der Prothrombinbildung in der Leber entgegen und ist toxisch. *Koller* und Mitarbeiter konnten zeigen, dass unter Dicumarin in einzelnen Fällen eine Leberschädigung eintrat (positive Galaktose- und Takata-Reaktion sowie Verminderung der Paarung des Borneols an Glucuronsäure). Ferner konnten im Tierversuch schwere Leberschädigungen hervorgerufen werden, wie Verfettung und Nekrose der Leberzellen. In vitro ist das Dicumarin ohne Wirkung auf die Blutgerinnung, und in vivo tritt die Wirkung erst nach einer Latenzzeit von 1 bis 2, eventuell bis 5 Tagen (*Evans* und *Boller*) ein. *Kaulla* konnte mit Gaben von ca. 250 mg die Wirkung nach 6 bis 10 Stunden einsetzen und bis zu 72 bis 120 Stunden anhalten sehen. Das Dicumarin soll nur unter ständiger Kontrolle der Prothrombinzeit angewendet werden, will man nicht fast unstillbare Blutungen des Operationsgebietes sowie der Gingiva, der Nase und der Blase gewärtigen (*Daughtry*). So berichtet *Jeanneret* über Blutungen bei 3 von 35 behandelten Patienten. Einzige Therapie ist dabei die Transfusion von frischem Blut. Vitamin K ist wirkungslos. Ursache dieser Blutungen in intaktem Gewebe ist eine Schädigung der Kapillarwand (*Koller*). Schliesslich bildet eine Niereninsuffizienz eine Gegenanzeige für Dicumarin.

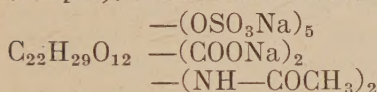
Als Dosierung wird angegeben: Zu Beginn 300 mg, am folgenden Tag 200 mg und dann jeden Tag 100 mg, jedoch so, dass die Prothrombinzeit unter 35 Sekunden bleibt, was einer Prothrombinkonzentration von 30% entspricht. Sinkt diese unter 10%, so ist mit Spontanblutungen zu rechnen. Zur postoperativen Prophylaxe soll Dicumarin nicht vor 60 Stunden, besser aber erst 72 Stunden nach der Operation in Wirksamkeit treten (*Daughtry*).

Der unschätzbare Vorteil des Dicumarins liegt in seiner

peroralen Anwendungsweise und seiner lange anhaltenden Wirkung. Um auch eine Sofortwirkung zu erzielen, kann es zusammen mit Heparin angewendet werden (*Evans und Boller*).

Bedenken erheben sich aber gegen das Dicumarin wegen seiner Gefahr einer Blutung, der gegenüber wir sozusagen machtlos sind, und wegen seiner möglichen Leberschädigung. Auch wird durch die ständig nötige Bestimmung der Prothrombinzeit der Vorteil der einfachen Anwendungsweise wieder wettgemacht; ganz abgesehen davon, dass die Prothrombinzeit nur in einer Klinik bestimmt werden kann. So hat das Dicumarin das Heparin nicht verdrängen können, und es zeigt sich daher das Bestreben, dieses weiter zu entwickeln.

Das *Heparin* wurde 1918 von *Howell* und *Holt* aus Hundeleber zum erstenmal isoliert. Auch heute noch lässt es sich nicht synthetisch herstellen und zählt deshalb zu den teuren Medikamenten. Es wird in den Ehrlichschen Mastzellen der Leber, Lunge und anderer Organe gebildet (*Jorpes*). Seine Formel wird wie folgt angegeben:



Die Wirkungsweise ist nach *Rieben* folgendermassen zu erklären:

1. Es vermindert mit Hilfe eines Plasmafaktors die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin.
2. Es bildet mit Serumalbumin ein hochaktives Antithrombin, welches das Thrombin neutralisiert.
3. Es verhindert das Freiwerden von Thrombokinasen aus den Blutplättchen und deren Agglutination.

Heparin ist sowohl *in vitro* wie auch *in vivo* — jedoch nur bei parenteraler Anwendung — gleich wirksam. Seitdem die Präparate sehr rein dargestellt werden können, sind anaphylaktische Erscheinungen selten geworden. Andere Nebenerscheinungen, insbesondere auf Leber und Nieren, kommen nicht vor, da es sich um eine körpereigene Substanz handelt, die womöglich physiologischerweise im Blut vorkommt (*Fritschy*). Blutbild und Blutdruck werden durch Heparin nicht beeinflusst (*Reinert und Winterstein*); es schädigt die Kapillaren nicht (*Koller*) und kann somit

auch nur in geschädigtem Gewebe zu Blutungen führen. Diese können durch Protaminsulfat (*Jorpes, Fritschy*) sowie durch Bluttransfusion zum Stehen gebracht werden. Ein bereits gebildeter Thrombus lässt sich durch Heparin nicht auflösen, wohl aber wird sein weiteres Wachstum verhindert (*Jorpes*).

Es ist bemerkenswert, dass die Heparinempfindlichkeit individuell sehr verschieden ist. Postoperativ besteht eine gewisse Resistenz gegen Heparin, ebenso bei kardiovaskulären Erkrankungen und bei Buerger'scher Krankheit. Andererseits gibt es Menschen mit einer gesteigerten Heparinempfindlichkeit (*De Takats*). Die Wirkungskdauer hängt von der Ausscheidungsgeschwindigkeit durch die Nieren sowie von der Gegenwart des heparinzerstörenden Fermentes Heparinase ab (*Koller*).

Die übliche Anwendung beschränkt sich im wesentlichen auf die intravenöse Injektion und Infusion: *Murray* verabreicht eine Dauertropfinfusion von 120 bis 200 mg/l und einer Frequenz von 20 bis 40 Tropfen pro Minute. *Crafoord* gibt 3mal 120 mg pro Tag i. v. während etwa zehn Tagen. Dosen von 200 bis 400 mg in 24 Stunden werden auch von *Jorpes, Bauer, Hellsten, Kaulla* u. a. gegeben. *Lenggenhager* gibt je 80 mg $\frac{3}{4}$ bis 1 Stunde, 5 und 30 Stunden nach der Operation.

Die Erfolge werden übereinstimmend als gut bezeichnet. So sah *Crafoord* bei 325 mit Heparin behandelten Patienten keine thrombotisch-embolischen Komplikationen, während bei 302 ohne Heparin Behandelten 33 sichere Thrombosen oder Embolien auftraten. Die Prophylaxe ist von grösstem Wert, während der therapeutische Erfolg unsicher ist.

Was die Häufigkeit der Lungenembolie betrifft, so ist diese nach *Zilliacus* seit der Heparinprophylaxe von 28% auf 1,3% gesunken; dies trotz der theoretischen Befürchtung der Ablösung eines bereits gebildeten Thrombus. *Murray* beschreibt 22 Lungenembolien, von denen keine einzige zum Tod führte. Hervorzuheben ist auch die erzielte verkürzte Behandlungsdauer, die *Bauer* mit $\frac{1}{7}$ derjenigen bei konservativer Behandlung angibt. Demgegenüber machen einige Autoren (*Jorpes, Kænig* u. a.) auf die Blutungsgefahr aufmerksam und warnen vor zu früher Anwendung. Menstruation dagegen ist keine Gegenindikation (*Jorpes*).

Trotz diesen guten Resultaten kann die Heparinprophylaxe heute aus verschiedenen Gründen noch nicht genügen.

Einmal wirkt eine Dosis von 120 mg i. v. nur ca. 4 Stunden, wie später noch dargelegt werden soll. Nun ist es aber praktisch nicht möglich, dieses Quantum z. B. während zehn Tagen vierstündlich anzuwenden, um so eine kontinuierliche Gerinnungshemmung zu erzielen. Ist dies aber nicht der Fall, so kann zwischenhinein eine Thrombose entstehen. Zweitens lässt sich eine i. v. Dauertropfinfusion auch nur in Ausnahmefällen über einige Tage lang aufrechterhalten. Wird aber schliesslich die Prophylaxe nur ein oder zwei Tage lang durchgeführt, so kann damit einer Thrombose, die noch nach 7 oder mehr Tagen auftreten kann (*Heusser*), nicht mehr vorgebeugt werden.

Man strebt deshalb darnach, die Wirkungsdauer bei gleichzeitiger Vereinfachung der Applikation zu verlängern.

Loewe, *Rosenblatt* und *Hirsch* berichten über Erfolge mit Heparin in Verbindung mit einem als « Pitkin's Menstruum »¹ bezeichneten Transportmittel.

Das Heparin wird als Natriumsalz entweder allein oder mit Vasokonstriktoren, wie Ephedrin und Adrenalin, zusammen dem Menstruum beigefügt. Die Substanz muss vor der Injektion zur Verflüssigung vorgewärmt werden und wird tief subkutan injiziert. Das Heparin wird dann je nach Gehalt des Menstruums an Dextrose und Gelatine schneller oder langsamer frei.

Die initiale Heparindosis beträgt bis zu einem Körpergewicht von 67,8 kg (150 pounds) 300 mg und bei höherem Gewicht 400 mg, dann jeden 2. bis 3. Tag 300 mg. Die Autoren berichten über gute Heilerfolge bei 125 Fällen von Venenthrombose. Es gelang ihnen, Patienten bis zu fünf Wochen lang mit insgesamt 2300 mg Heparin unter ständiger Gerinnungshemmung zu halten.

Evans und *Boller* erzielten in 9 Fällen mit einer einmaligen Gabe von 200 bis 400 mg Heparin/Pitkin ohne Vasokonstriktoren eine durchschnittliche Wirkungsdauer von 41 Stunden bei einem Maximaleffekt zwischen der 12.

¹ Pitkin's Menstruum wird nach folgender Formel hergestellt: 15—30 % Gelatine, 5—12 % Dextrose, 0,5 % Essigsäure und Aq. dest. ad 100.

und 20. Stunde. Durch Zusatz der Vasokonstriktoren konnte die Wirkung noch um 20 Stunden verlängert werden.

Stats und *Neuhof* schliesslich beschreiben die erste Anwendung eines «konzentrierten wässrigen» Heparins¹ mit intramuskulärer Anwendung bei 115 Fällen. Sie konnten mit einer Dosis von 2 mg pro kg Körpergewicht alle 8 Stunden bei einer maximalen Tagesdosis von 450 mg eine über Tage bis Wochen kontinuierlich anhaltende Gerinnungshemmung erzielen. Bei Operierten wurde 24 bis 72 Stunden nach der Operation mit der Prophylaxe begonnen. Von 90 Fällen wurde in 3 Fällen eine Blutung beobachtet. Dies konnte in der Folge dadurch vermieden werden, dass die Therapie erst 48 bis 60 Stunden nach der Operation begonnen wurde. Blutungen in innere Organe wurden keine beobachtet.

Im folgenden berichten wir über *eigene Versuche* mit einem gleichartigen konzentrierten wässrigen Heparin, das unter der vorläufigen Bezeichnung Liquemin 2232/422² (als Liquemin II bezeichnet) geht, im Vergleich zu dem bis jetzt gebräuchlichen Liquemin «Roche» (als Liquemin I bezeichnet). Die beiden Präparate haben nach Angabe der Herstellerfirma folgenden Gehalt an reinem kristallisiertem Heparin:

Liq. I: $20 \text{ mg/cm}^3 = 2000 \text{ I. E.}^3$

Liq. II: $50 \text{ mg/cm}^3 = 5000 \text{ I. E.}$

Methodik: Bei den ersten Versuchen bestimmten wir sowohl die Prothrombinzeit nach *Quick* als auch die Menge Antithrombin (Antithrombintitration nach *Quick*). Dabei erwies sich die Prothrombinzeitbestimmung als zu wenig empfindlich, was auch aus der Wirkungsweise des Heparins erklärlich ist; wir liessen diese Methode deshalb fallen. Aus dem gleichen theoretischen Grunde kam auch die von *Rieben* beschriebene Zweiphasenmethode zur quantitativen Plasmaprothrombinbestimmung nicht in Frage.

Die Antithrombintitration führten wir in folgender Weise durch:

¹ Hergestellt von Lederle Laboratories, Pearl River N. Y.

² Ein Versuchsquantum wurde uns in freundlicher Weise von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. in Basel zur Verfügung gestellt.

³ 1000 I. E. (Internationale-, Best- oder Toronto-Einheiten) entsprechen 5000 A. C. E. (Antikoagulationseinheiten).

5 cm³ Blut mit einem Gehalt von 0,5 cm³ m/10 Natriumoxalatlösung — bei der Entnahme in der Spritze sorgfältig gemischt — werden 7 Minuten bei ca. 3000 Touren zentrifugiert. Das Plasma wird abgehebert und davon je 0,2 cm³ in Zentrifugengläser¹ von ca. 10 cm Länge und 15 mm lichter Weite mit leicht konischem Boden gebracht. Das Plasma wird sodann 2 Minuten im Wasserbad von 37,5° C vorgewärmt. Wir achteten darauf, dass die Temperatur des Wasserbades möglichst konstant war ($\pm 0,2^\circ$).

Dann wird 0,1 cm³ Thrombinlösung, welche 1 Minute vorgewärmt wurde, mittels einer Tuberculin-Rekordspritze unter gleichzeitigem Ingangsetzen der Stoppuhr dazu gespritzt. Mit einer ausgeglühten Platinöse, wie sie zu bakteriologischen Zwecken Verwendung findet, fahren wir ca. 7mal in 5 Sekunden durch die Flüssigkeit. Es bildet sich dann zuerst eine Trübung des Plasmas, bis sich dann von der Wandung des Glases zur Oese ein Fibrinfaden ziehen lässt. In diesem Moment wird gestoppt und die Gerinnungszeit in Sekunden abgelesen.

Die Thrombinverdünnung erhielten wir so, dass wir zuerst 5 mg Thrombin² in 5 cm³ Aq. dest. lösten. Diese 1‰ige Lösung war aber etwas zu stark und ergab in der Verdünnungsreihe Werte, welche zu nahe beieinander lagen, was die Empfindlichkeit der Methode eingeschränkt hätte. Deshalb stellten wir für jede Untersuchung von dieser Thrombin-Stammlösung eine 0,6‰ige Lösung her, die dann mittels der bereits erwähnten Tuberculin-Rekordspritze auf 1:10, 1:20, 1:30 und 1:40 weiterverdünnt wurde. Wir erhielten dabei folgende durchschnittliche Normalwerte:

	Thrombinlösung				
	1	1:10	1:20	1:30	1:40
Zeit in Sekunden	4	13	22	30	40

Die Thrombin-Stammlösung sowie die für die Untersuchung jeder Blutprobe daraus frisch bereitete Lösung 1

¹ Nach Soulier hat nicht nur die Form des Reagenzglases, sondern auch die Glassorte einen Einfluss auf die Gerinnungszeiten.

² Dieses wurde uns unter der Bezeichnung Thrombin 3496/295 in Form eines kristallinisch aussehenden Pulvers von der Firma F. Hoffmann-La Roche in dankenswerter Weise überlassen.

wurden dauernd sorgfältig auf Eis aufbewahrt. Die Stammlösung blieb so sicher 9 Stunden voll wirksam. Bei länger dauernden Versuchen wurde nach 8 Stunden eine neu zubereitete Stammlösung verwendet.

Bei den Untersuchungen ist auf die Mahlzeiten des Patienten nicht Rücksicht zu nehmen, da wir übereinstimmend mit *Fritschy* fanden, dass auch stark milchig getrübbtes Plasma nach einer fettigen Mahlzeit keine Veränderung der Werte verursacht. Das Blut wurde immer sogleich nach der Entnahme, d. h. innerhalb der nächsten Stunde untersucht.

Versuchsergebnisse: Was die Auswahl der Patienten betrifft, so kamen zum vorneherein nur solche Leute in Frage, bei denen keine Blutung zu erwarten war, also entweder solche, die auf eine Operation vorbereitet wurden, oder solche nach dem 4. Tag post operationem sowie einige Frakturen. Keiner der Patienten litt an einer Thrombose; sie waren also in dieser Hinsicht als Gesunde zu betrachten. Dies war eine notwendige Vorbedingung, da wir uns die Aufgabe stellten, die Wirkungsweise der beiden Liqueminpräparate in bezug auf ihre Gerinnungshemmung unter

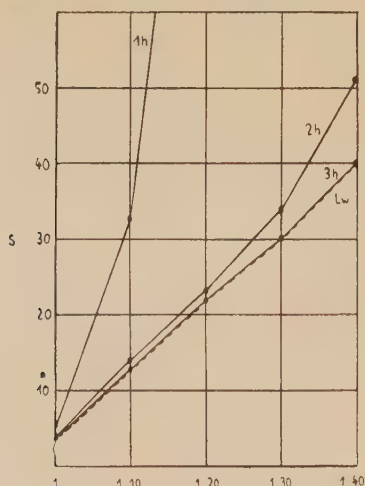


Abb. 1. Fall 2: Wirkung von 1 Amp. Liquemin I.

— — — Leerwert.

— Gerinnungszeiten nach 1, 2 und 3 Stunden.

möglichst normalen Bedingungen zu vergleichen. Endlich wurden Patienten, welche Digitalis erhielten, ausgeschlossen, da dieses die Wirkung des Heparins hemmt (Loewe et al.). Die Patienten waren, mit einer Ausnahme (Fall 2), alle männlichen Geschlechts.

Wir untersuchten zunächst das Liquemin I und konnten dabei feststellen, dass 1 Ampulle (40 mg) nur 2 bis 3 Stunden wirksam war. Auffallend ist dabei das sehr starke Nachlassen der Wirkung im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Stunde. Tab. 1 gibt die gefundenen Zahlenwerte eines typischen Falles wieder, und Abb. 1 zeigt die entsprechende Kurve, wobei auf der Ordinate die Sekundenzahl und auf der Abszisse die Thrombinverdünnungen eingetragen sind.

			Std.	Thrombinverdünnung				
				1	1:10	1:20	1:30	1:40
2	G. S.	1 Amp. i. v.	Lw.	4	13	22	30	40
			1	5	33	130	—	—
			2	4	14	23	34	51
			3	4	13	22	30	40

Tab. 1.

Die vor jedem Versuch untersuchte Blutprobe wird als Leerwert (Lw.) bezeichnet. Die normalen Leerwerte der einzelnen Verdünnungen liegen bei der in Abb. 1 gewählten Darstellung annähernd auf einer Geraden, während die Hemmungswerte eine parabolische Kurve beschreiben. Selbst bei maximaler Gerinnungsverzögerung nimmt der Wert für die Lösung 1 im allgemeinen nur um 2 bis 3 Sekunden zu. Je stärker die Verdünnung wird, desto ungenauer werden auch die einzelnen Resultate. Ursache hierfür ist wohl einerseits ein bei der Herstellung der Verdünnung nie ganz zu vermeidender Fehler. Andererseits aber ist die Gerinnung bei langer Verzögerung — über etwa 40 Sekunden — nicht mehr so eindeutig, dass sich ein dicker Faden bildet oder dass sogar, wie bei der Lösung 1, die gesamte Plasamenge als Glasaussuss an der Oese hängen bleibt. Die Trübung ist nur noch undeutlich und der Fibrinfaden dünn; es kommt auch bisweilen vor, dass die Fadenbildung sich nur während etwa 10 Sekunden auslösen lässt. Erfolgte

bei einer Untersuchung nach 3 Minuten keine Fadenbildung, so wird Ungerinnbarkeit angenommen und dies in der Kurve mit ∞ bezeichnet.

Bei der Anwendung von 3 Ampullen Liquemin I (120 mg) fanden wir in Uebereinstimmung mit *Koller* eine Wirkung noch nach 4 Stunden. Auch dafür geben wir in Tab. 2 und Abb. 2 einen Fall wieder.

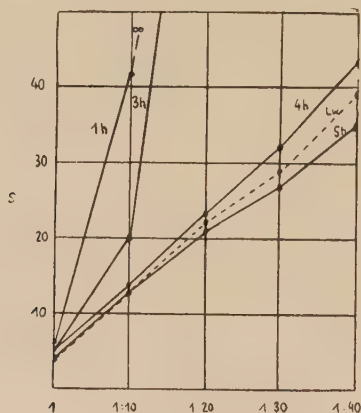


Abb. 2. Fall 4. Wirkung von 3 Amp. Liquemin I.

— — — — — Leerwert.

————— Gerinnungszeiten nach 1, 3, 4 und 5 Stunden.

				Std.	Thrombinverdünnung				
					1	1 : 10	1 : 20	1 : 30	1 : 40
4	A. S.	3 Amp. i. v.	Lw.	4	13	22	29	39	
			1	6	27	—	—	—	
			3	5	20	100	—	—	
			4	5	14	23	32	43	
			5	4	13	21	27	35	

Tab. 2.

Auffallend an diesem Beispiel ist, dass die 5-Stunden-Werte in den drei letzten Verdünnungen unter denen des Leerwertes liegen. Wenn auch der Unterschied — wenigstens in den beiden letzten Verdünnungen — innerhalb der

Fehlergrenze liegt und sich daraus nicht mit Sicherheit eine reaktive Steigerung der Gerinnbarkeit ableiten lässt, so deutet die Beobachtung immerhin auf eine solche Möglichkeit hin. Das gleiche konnten wir auch bei Fall 7 beobachten.

Um eine Uebersicht über die Wirkungsdauer der von uns mit Liquemin I angestellten Versuche zu gewinnen, stellen wir sie in Tab. 3 zusammen und bezeichnen mit

++ gute Wirkung (Gerinnungsverzögerung mindestens bei 1 : 20—1 : 40).

+ mässige Wirkung (Gerinnungsverzögerung mindestens bei 1 : 30—1 : 40).

— keine Wirkung.

1 Amp. i. v.			Std. nach Injektion					
			1	2	3	4	5	6
1	M. G. 1916	69 kg Hernie	++	++	—			
2	G. S. 1893	72 kg Abdomen	++	++	—			
3	P. G. 1910	70 kg Spondylitis	++	++	++			

3 Amp. i. v.								
4	A. S. 1905	75 kg Hernie	++	.	++	+	—	
5	J. S. 1921	84 kg Meniskus	.	++	++	++	++	+
6	P. H. 1924	83 kg Hernie	.	++	.	+	—	
7	A. P. 1921	56 kg Appendicitis	.	.	++	++	—	

Tab. 3.

Höhere Dosen als 3 Ampullen i. v. haben wir nicht gegeben. Erstens fürchteten wir doch eine etwaige Blutung und zweitens würde eine höhere Dosis die maximale Wirkung möglicherweise verstärken, aber kaum wesentlich verlängern. Ganz abgesehen davon, dass eine solche Therapie schon aus finanziellen Gründen — 1 Amp. kostet ca. Fr. 6.— — nicht in Frage kommt. Schliesslich sahen wir in 2 Fällen nach der Injektion von 2 Ampullen i. v. Unwohlsein, welches bei einem Patienten mit Erbrechen und beim andern mit starkem Wärmegefühl im Kopf bei intensiver Rötung des Gesichts einherging.

Bei den nachfolgend zu besprechenden Versuchen mit Liquemin II hielten wir uns an die von *Stats* und *Neuhof*

mitgeteilte Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht. Das uns zur Verfügung stehende Präparat enthält in 0,2 cm³ 10 mg Heparin. Es wurde intraglütäal injiziert und verursachte keine Nebenerscheinungen; immerhin beklagten sich einige Patienten über eine gewisse leichte Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle.

Die Wirkung war in ihrer Stärke als auch in ihrer Dauer ziemlich unterschiedlich, was aus Tab. 4 deutlich hervorgeht.

	Dos. mg	Stunden nach der Injektion									
		4	5	6	7	8	9	10	11		
8 F. H. 1904 68 kg Atherom	140	.	++	.	—						
9 A. H. 1892 65 kg. Zehenfraktur	130	.	++	.	.	++					
10 W. H. 1919 80 kg Abdomen	160	.	++	++	.	++	.	.	++		
11 R. K. 1913 65 kg Patellarfraktur	120	.	++	.	.	++	.	++			
12 J. W. 1891 65 kg Unterschenkelfraktur	130	++	.	.	—						
13 O. D. 1897 65 kg Unterschenkelfraktur	130	++	.	.	++	.	—				
14 I. A. 1922 60 kg Hernie	120	.	++	.	++	.	++				
15 M. M. 1922 66 kg Tibiafraktur	130	++	.	++	.	+					
16 W. P. 1917 86 kg Hodentumor	170	++	++	++	+	—					
17 H. W. 1917 52 kg Narbenhernie	100	.	++	++	++	++	++	++			

Tab. 4.

Der Grund liegt wohl in erster Linie in der bereits oben erwähnten individuell schwankenden Empfindlichkeit auf Heparin, sodann wohl auch in der bei intramuskulärer Anwendung durch die lokalen Verhältnisse, wie Fettgehalt der Glutäalmuskulatur, gefäßnahe Injektion usw., bedingten inkonstanten Resorptionsgeschwindigkeit. Tab. 5 und 6 sowie die entsprechenden Abb. 3 und 4 vermitteln ein Bild von der unterschiedlichen Wirkungsweise.

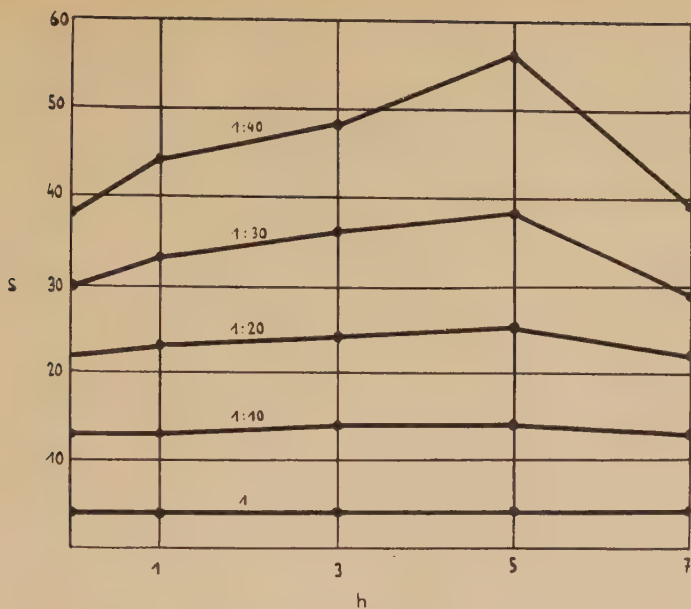


Abb. 3. Fall 8: Wirkung von 140 mg Liquemin II. Gerinnungszeiten der einzelnen Thrombinverdünnungen nach 1, 3, 5 und 7 Stunden.

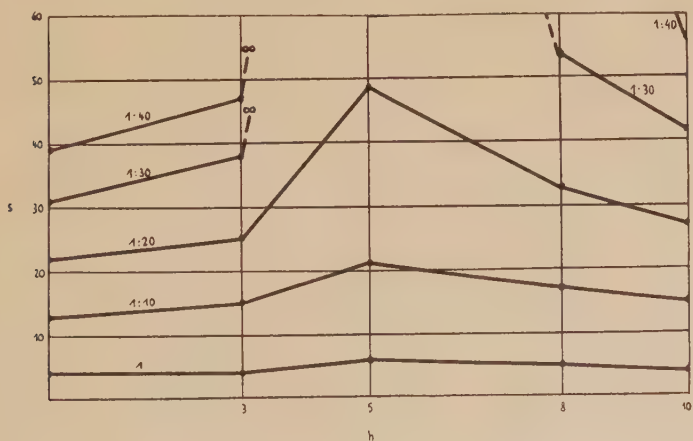


Abb. 4. Fall 11: Wirkung von 130 mg Liquemin II. Gerinnungszeiten der einzelnen Thrombinverdünnungen nach 3, 5, 8 und 10 Stunden.

				Std.	Thrombinverdünnung				
					1	1 : 10	1 : 20	1 : 30	1 : 40
8	F. H.	68 kg	140 mg i. m.	Lw.	4	13	22	30	38
				1	4	13	23	33	44
				3	4	14	24	36	48
				5	4	14	25	38	56
				7	4	13	22	29	39
11	R. K.	65 kg	130 mg i. m.	Lw.	4	13	22	31	39
				3	4	15	25	38	47
				5	6	21	49	—	—
				8	5	17	33	54	130
				10	4	15	27	42	56

Tab. 5 und 6.

Die maximale Wirkung wurde übereinstimmend mit *Stats* und *Neuhof* zwischen der 4. und 6. Stunde gefunden. Sie fällt dann unterschiedlich rasch zur Norm ab. Nur in einem Fall (9) fanden wir die stärkste Wirkung schon nach 2 Stunden, gefolgt von einer langsamen Abnahme mit noch deutlicher Wirkung nach 7 Stunden. Die ausgesprochen lange Wirkung bei Fall 10 lässt sich wohl nicht mit der hohen Dosierung erklären, da der um 15 kg leichtere Patient R. K. (11) eine ebenso lange Wirkungsdauer zeigt. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch die sehr kurze Wirkung des gleich schweren Patienten J. W. (12). Die Dosierung ist also wohl an diesen extrem langen und kurzen Wirkungsauern nicht schuld. Zum letztgenannten Fall ist immerhin noch zu bemerken, dass der Patient im Zeitpunkt des Versuches einen Gipsverband hatte und deshalb sein Gewicht nur schätzungsweise festgestellt werden konnte; dies gilt auch für die Fälle 13 und 15.

Epikrise: Der Vergleich beider Liqueminpräparate ergibt, dass das konzentrierte wässrige Präparat mit intramuskulärer Anwendung eindeutig länger wirkt bei gleicher maximaler Wirkung, die sich in Ungerinnbarkeit der höheren Verdünnungen äussert. Die Wirkungsdauer wird bei etwas höherer Heparinmenge als derjenigen von 3 Ampullen Liquemin « Roche » nahezu verdoppelt. Die in den 10 Fällen (Tab. 4) mit einer durchschnittlichen Heparinmenge von 134 mg erzielte Gerinnungshemmung hielt im Mittel minde-

stens 7,8 Stunden an. Diese Verlängerung der Wirksamkeit zeigt besonders der Vergleich zwischen Fall 7 und 14, indem bei nahezu gleichem Körpergewicht (60 kg) und gleicher Heparinmenge (120 mg) die Wirkung des neuen Präparates mehr als doppelt so lange anhält. Dies bedeutet eine Verbilligung bei gleichzeitiger einfacherer und schonenderer Anwendung. Es wird somit möglich sein, mit 7—8stündlichen Injektionen eine kontinuierliche Gerinnungshemmung zu erreichen, was bei den bisher angegebenen Anwendungsmethoden — ausser der umständlichen und für den Patienten höchst unangenehmen intravenösen Dauertropfinfusion — nicht der Fall war.

Immerhin erreicht es bei weitem nicht die mit Heparin/Pitkin erzielten Resultate.

Schliesslich ist noch darauf hinzuweisen, dass beim neuen Mittel die Wirkung sowohl in ihrem Anstieg langsamer und daher wohl auch schonender, als auch ihre Abnahme «lytisch» vor sich geht im Gegensatz zum schlagartigen Einsetzen und «kritischen» Abfallen bei intravenöser Applikation.

Diese Gründe lassen dieses neue Liquemin als sehr zweckmässiges Mittel zur Thromboseprophylaxe und -therapie erscheinen.

Literatur

- Apitz, K.: Klin. Wschr. 17, 1785 (1938).
Bauer, G.: Acta med. Scand. 107, 136 (1941).
Crafoord, C.: Acta med. Scand. 107, 116 (1941).
Daughtry, C.: Amer. J. Surg. 1, 80 (1945).
Evans, J., und Boller, R.: J. Amer. Med. Ass. 131, 879 (1946).
Fonio, A., und Schwendener, J.: Verlag Hans Huber, Bern (1942).
Fritschy, W.: Diss. Zürich 1945.
Hellsten, W. O.: Acta chir. Scand. 86, Suppl. 73 (1942).
Heusser, H.: Dtsch. Zschr. Chir. 210, 132 (1928).
Jeanneret, H.: Schw. med. Wschr. 74, 696 (1944).
Jorpes, E.: Acta med. Scand. 107, 107 (1941).
— Acta obstetr. Scand. 23, 256 (1943).
Kaulla, K. N.: Münch. med. Wschr. 2, 931 (1941).
— Klin. Wschr. 22, 205 (1943).
— Dtsch. Zschr. Chir. 256, 74 (1942).
Koller, F.: Aerztl. Monatshefte 381 (1946).
Koller, F., und Pedrazzini, A.: Schweiz. med. Wschr. 77, 911 (1947).
König, W.: Zbl. Chir. 838 (1942).

- Lenggenhager, K.: Verlag Thieme Leipzig (1941).
Loewe, L., und Rosenblatt, P.: Amer. J. Med. Sc. 208, 54 (1944).
Loewe, L., Rosenblatt, P., und Hirsch, E.: J. Amer. Med. Ass. 130, 386 (1946).
Murray, G. W. D.: Brit. J. Surg. 27, 567 (1940).
Ollgaard, F.: Acta med. Scand. 115 (1943).
Reinert, M., und Winterstein, A.: Arch. Int. Pharm. 62, 1 (1939).
Rieben, W. K.: Schweiz. med. Wschr. 76, 274 (1946).
— Verlag Benno Schwabe Basel (1947).
Soulier, J. P.: Diss. Paris 1944.
Starup, U.: Nord. Med. 2876 (1942).
Stats, D., und Neuhoof, H.: Amer. J. Med. Sc. 214, 155 (1947).
Takats, G. de: Surg. etc. 77, 31 (1943).
Zilliacus, H.: Acta med. Scand. Suppl. 171, 204 (1946).

